



ESPAÑA

ES	11	NUMERO	A I
	21	456.995	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		18-3-1977	

PATENTE DE INVENCION

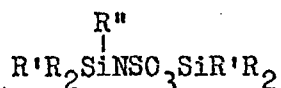
P.- 65.309
MS-P 353

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
11083/76	19-3-76	Gran Bretaña
47 FECHA DE PUBLICIDAD	61 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
54 TITULO DE LA INVENCION		
"UN PROCEDIMIENTO PARA SILILAR UN COMPUESTO ORGANICO O UN COMPUESTO DE ORGANOSILICIO"		
71 SOLICITANTE (S)		
DOW CORNING LIMITED		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
12 Whitehall, Londres, SW1A 2DZ, Inglaterra		
72 INVENTOR (ES)		
Bryan Ewart Cooper y Stephen Westall		
73 TITULAR (ES)		
REPRESENTANTE		
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 Esta invención se refiere a un procedimiento para
la sililación de compuestos orgánicos y de organosilicio.

5 Es sabido que pueden transferirse grupos sililo
desde ciertos compuestos de organosilicio a otros compues-
tos de organosilicio o a compuestos orgánicos que tienen uno
o más átomos de hidrógeno reactivos en la molécula. Este pro-
cedimiento, denominado de sililación, es ampliamente emplea-
do en escala industrial en la preparación de productos far-
macéuticos. Sin embargo, aunque los agentes de sililación
10 actualmente conocidos, por ejemplo trimetilclorosilano y
hexametildisilazano, se han empleado de modo satisfactorio,
ha habido continuamente investigaciones en busca de agentes
de sililación que presenten las ventajas de un coste infe-
rior o una mayor eficiencia, o ambas.

15 De acuerdo con esta invención, se proporciona un
procedimiento para sililar un compuesto orgánico o un com-
puesto de organosilicio, que comprende poner en contacto
un compuesto orgánico o de organosilicio que tiene en la
molécula al menos un grupo -OH y/o -NH unido al carbono o
20 unido al silicio con un compuesto de sulfamato representa-
do por la fórmula general:



25 en la que cada R representa un grupo metilo o un grupo etilo,
cada R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo
que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive, o un grupo
fenilo, y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo al-
coholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o el
30 grupo -SiR₂R' en el que R y R' son como se ha definido an-

1 teriormente.

5 En la fórmula general de los compuestos de sulfamato utilizados en el procedimiento de esta invención, cada R' y R'' pueden ser hidrógeno, un grupo alcohilo que tiene hasta 8 átomos de carbono, p. eje. metilo, etilo, t-butilo, hexilo y 2,4,4-trimetilpentilo, o un grupo fenilo. Adicionalmente, R'' puede ser un grupo R'R₂Si- p.ej. (CH₃)₃Si-, (CH₂=CH)(CH₃)₂Si-, (C₆H₅)(CH₃)₂Si- ó H(CH₃)₂Si-. Los métodos para la preparación de compuestos de sulfamato para uso en el procedimiento de esta invención se describen en, por ejemplo Chem, Berg. 90:1235 (1957) -(Niebergall), y Annalen, 618, 43-52 (1958) - (Becke-Goehring y otros). Un método preferido para la preparación de aquellos compuestos en los que R'' representa hidrógeno comprende hacer reaccionar un disilazano $\text{[R'R}_2\text{Si]}_2\text{NH}$ con sulfamato de amonio.

15 Cualesquiera compuestos orgánicos o de organosilicio que tengan al menos un grupo -OH y/o -NH unido al carbono o unido al silicio en la molécula pueden sililarse de acuerdo con el procedimiento de esta invención. Ejemplos de tales compuestos orgánicos y de organosilicio son alcoholes, p.ej. isopropanol, n-hexanol, octadecanol y alcohol bencílico, glicoles y poliglicoles, p.ej. etilenglicol y poli(óxidos de alcohileno) terminados en hidroxilo, fenoles, p.ej. fenol, m-cresol, p-xilenol, pirogalol y 2,6-di-secbutilfenol, ácidos mono- y poli-carboxílicos, p.ej. los ácidos acético, propiónico, benzoico, oxálico, malónico y maleico; aminas, p.ej. etilendiamina, dietilentriamina y anilina, y silanoles y siloxanoles, p.ej. difenilsilanodiol y 1,3-dimetil-1,3-difenil-disiloxanodiol-1,3. El procedimiento de la presente invención encuentra aplicación particular en la sililación.

20

25

30

1 de sustancias biológicamente activas o de los precursores de
las mismas, procedimiento que se lleva a cabo en escala in-
dustrial en conexión con la síntesis y modificación de pro-
ductos farmacéuticos tales como penicilinas, cefalosporinas
5 y esteroides. En una tal aplicación, el grupo a sililar es
usualmente un grupo -OH, bien sea en forma de grupos carbo-
xilo (-COOH) ó de grupos -C.OH. El procedimiento de esta in-
vención se puede emplear, por ejemplo, para efectuar la si-
lilación protectora de la penicilina G durante su conversión
10 en ácido 6-aminopenicilánico; la sililación protectora del
ácido 6-aminopenicilánico durante su conversión en ácidos
6-acilamidopenicilánicos, y la sililación protectora del
ácido 7-aminocefalosporánico y del ácido 7-aminodesacetoxi-
cefalosporánico durante su conversión en ácidos 7-acilamido-
15 cefalosporánicos y ácidos 7-acilamidodesacetoxicefalosporá-
nicos respectivamente. Dicho procedimiento puede emplearse
también en la conversión de sulfóxidos del ácido 6-acilami-
dopenicilánico en ácidos 7-acilamidodesacetoxicefalosporá-
nicos y en la preparación de los ésteres de sililo de los
20 azetidín-2-sulfenatos.

En la realización del procedimiento de esta inven-
ción, el agente de sililación constituido por el compuesto
de sulfamato y el compuesto a sililar se pueden emplear en
proporciones que varían ampliamente. Las proporciones rela-
25 tivas empleadas realmente dependerán en alguna proporción
del grado de sililación deseado. Cuando se desea sililar el
número máximo de grupos -OH y/o -NH se prefiere emplear el
compuesto de sulfamato en un exceso estequiométrico.

La reacción de sililación de esta invención puede
30 realizarse en presencia o ausencia de un diluyente. Los di-

1 luyentes que pueden emplearse cuando se desea incluyen di-
solventes orgánicos inertes, por ejemplo tolueno, xileno,
benceno, hexano, diclorometano y dimetilformamida. Un sub-
5 producto de la reacción de sililación es el ácido sulfámico.
Este compuesto es insoluble en la mayoría de los disolven-
tes orgánicos y puede por tanto separarse fácilmente por
decantación o filtración cuando se emplean los disolventes
orgánicos apropiados.

10 La reacción tendrá lugar en muchos casos espontá-
neamente al mezclar a las temperaturas normales del ambiente
el compuesto de sulfamato y el compuesto orgánico y/o de
organosilicio a sililar. Si se desea, no obstante, pueden
emplearse temperaturas elevadas, por ejemplo desde 30 a 140
15 °C, para acelerar la reacción y/o facilitar la recuperación
del producto de la reacción.

A menudo se emplean reacciones de sililación para
proteger grupos -OH y/o grupos -NH durante las síntesis or-
gánicas. En tales síntesis es usual separar el grupo sililo
del compuesto orgánico por reacción con agua. Cualquier áci-
20 do sulfámico presente como subproducto en esta etapa se pue-
de separar de la mezcla de reacción en solución acuosa y
después de ello, si se desea, puede convertirse en bisulfa-
to de amonio por calentamiento de dicha solución o dejándola
en reposo.

25 Los ejemplos que siguen ilustran la invención.

Ejemplo 1

30 Se añadió n-butanol (2,22 g; 0,03 moles) a una so-
lución de trimetilsililtrimetilsililsulfamato $\left[(\text{CH}_3)_3\text{SiNHSO}_2 \right]$
 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ (7,20 g; 0,03 moles) en diclorometano seco (25
 cm^3) a 30°C. Se produjo inmediatamente una reacción exotér-

1 mica al mezclar, y se precipitó ácido sulfámico. Al cabo de
30 minutos a 30°C se filtró la mezcla y se destiló el fil-
5 trado para obtener 4,06 g (92,7%) de n-butoxitrimetilsilano,
pto. ebullición 123°C, de pureza superior al 98% por análi-
5 sis de cromatografía gas-líquido. Silicio encontrado, 18,40;
SiC₇H₁₈O requiere 19,20.

Ejemplo 2

10 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 emplean-
do n-pentanol (2,64 g; 0,03 moles) en lugar de n-butanol. Se
obtuvieron 4,42 g (92,5) de n-pentoxitrimetilsilano, punto de
ebullición 149°C, pureza del 98% por análisis de cromatogra-
fía gas-líquido. Silicio encontrado 17,63; SiC₈H₂₀O requie-
re 17,52.

Ejemplo 3

15 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1, emplean-
do ácido benzoico (3,66 g, 0,03 moles) en lugar de n-butanol.
Se obtuvieron 5,51 g (94,7%) de benzoato de trimetilsililo,
punto de ebullición 67°-68°C a 1,0 mm Hg, pureza mayor del
98% por análisis de cromatografía gas-líquido.

Ejemplo 4

20 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 emplean-
do 2,6-di(secbutil)fenol (6,18 g, 0,03 moles), un fenol con
impedimento estérico, en lugar de n-butanol. Se obtuvieron
25 7,92 g (95%) de 2,6-di(secbutil)fenoxitrimetilsilano, punto
de ebullición 77°C a 0,6 mm Hg, pureza mayor del 98% por aná-
lisis de cromatografía gas-líquido. Silicio encontrado 10,63;
SiC₁₇H₃₀O requiere 10,08.

Ejemplo 5

30 Se siguió el procedimiento del Ejemplo 1 empleando
ácido acético (1,80 g, 0,03 moles) en lugar de n-butanol. Se

1 obtuvieron 3,68 g (93%) de acetoxitrimetilsilano, punto de
 ebullición 102°-103°C, pureza por análisis de cromatografía
 gas-líquido, mayor del 98%. Silicio encontrado, 20,79;
 SiC₅H₁₂O requiere 21,24.

5 Ejemplo 6

Se trataron porciones de 2,6-di(secbutil)fenol
 (2,06 g, 0,010 moles) en diclorometano seco (5 ml) con 0,010
 moles (monofuncional) o con 0,005 moles (difuncional) de di-
 versos agentes de sililación. Al cabo de 30 minutos a 30°C,
 10 se determinó el porcentaje en peso de conversión del fenol
 en 2,6-di(secbutil)fenoxitrimetilsilano por análisis de cro-
 matografía gas-líquido.

Se obtuvieron los resultados siguientes:

	<u>Conversión (%)</u>
15 Trimetilsililtrimetilsulfamato	100,0
N,O bis(trimetilsilil)acetamida	75
Trimetilsilildietilamina	51
Hexametildisilazano/trimetildobrosilano ①	19
Hexametildisilazano/H ₂ SO ₄ ②	35
Hexametildisilazano	3

20 ① Mezcla equimolar

② 1,6 % en moles de H₂SO₄.

Ejemplo 7

25 Se preparó trimetilsilil-bis(trimetilsilil)sulfa-
 mato $\Delta[(CH_3)_3Si]_2NSO_2-O-Si(CH_3)_3$ por el método de Becke-Goe-
 hring y otros, Annalen, 618, 43-52 (1958). Se mezclaron en-
 tre sí este compuesto (4,70 g, 0,015 moles) y 2,6-di-secbutil-
 fenol (1,82 g, 0,010 moles) en un matraz tapado mantenido a
 24°C. Se formó inmediatamente un precipitado blanco. Al ca-
 30 bo de 15 minutos, la mezcla de reacción se examinó por cro-

1 matografía gas-líquido utilizando una columna de 180 cm x
6,35 mm rellena de una goma de silicona soportada sobre Dia-
topart S. El cromatógrafo se programó desde 70°C a 300°C a
5 20°C por minuto. Se obtuvo un solo pico que tenía un tiempo
de retención de 8,90 minutos y que correspondía a 2,6-di-
-secbutilfenoxitrimetilsilano, lo que indicaba que la sili-
lación había sido sustancialmente completa en el transcurso
de 15 minutos.

10 En las mismas condiciones, el hexametildisilaza-
no produjo 8% de sililación, y una mezcla de hexametildisi-
lazano y 10% en peso de $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ produjo 44% de silila-
ción.

15

REIVINDICACIONES

20

Los puntos de invención propia y nueva que se pre-
sentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de
Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen
25 en las reivindicaciones siguientes:

1ª.- Un procedimiento para sililar un compuesto
orgánico o un compuesto de organosilicio, que comprende po-
ner en contacto un compuesto orgánico o un compuesto de or-
ganosilicio que tiene en la molécula al menos un grupo -OH
30 y/o -NH unido al carbono o unido al silicio con un compuesto

1 de sulfamato representado por la fórmula general:

R''



5 en la que cada R representa un grupo metilo o etilo, cada R' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o un grupo fenilo, y R'' representa un átomo de hidrógeno, un grupo alcoholo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono inclusive o el grupo
10 -SiR₂R' en el que R y R' son como se ha definido anteriormente.
te.

2ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª en el que cada R y cada R' son grupos metilo.

3ª.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1ª o la reivindicación 2ª en el que el compuesto de sulfamato se emplea en un exceso estequiométrico con respecto al compuesto orgánico o compuesto de organosilicio.

4ª.- Un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores en el que el compuesto orgánico es una sustancia biológicamente activa, o un precursor de la misma, que tiene al menos un grupo -OH unido al carbono.

5ª.- Un procedimiento para sililar un compuesto orgánico o un compuesto de organosilicio.

25 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de NUEVE hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 30. MAR 1977

P. A. Alberto de Elzaburu
Por Poder

30

VAL.-